

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-238037

(43)Date of publication of application : 12.09.1995

(51)Int.Cl.

A61K 45/06
A61K 31/13
A61K 31/135
A61K 31/17
A61K 31/20
A61K 31/34
A61K 31/415
A61K 31/425
A61K 31/44
A61K 31/54
A61K 31/557
A61K 45/00

(21)Application number : 06-245351

(71)Applicant : L'OREAL SA

(22)Date of filing : 11.10.1994

(72)Inventor : ALBERT DURANTON
OLIVIER DE LACHARRIERE

(30)Priority

Priority number : 93 9312178 Priority date : 13.10.1993 Priority country : FR

(54) CONTROL OF BODY HAIR AND/OR HAIR GROWTH AND COMPOSITION TO BE USED THEREFOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To control or modify the growth of human or animal body hair and/or hair by promoting either cyclo-oxygenase route or lipoxygenase route in the cutaneous cells.

CONSTITUTION: An organism is administered with (A) a lipoxygenase inhibitor and/or (B) a cyclo-oxygenase inhibitor and/or (C) a lipoxygenase stimulator and/or (D) a cyclo-oxygenase stimulator via topical route and/or systemically penetrative route to control or modify the growth of body hair and/or hair. Administration of A and/or D promotes the growth of body hair and/or hair and/or inhibits hair loss. Administration of B and/or C retards and/or inhibits the growth of body hair and/or hair. Combination of the above active ingredient(s) with the respective substrates and/or substrate precursors of lipoxygenase and cyclo-oxygenase affords significant synergistic effect.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 11.10.1994

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2883821

[Date of registration] 05.02.1999

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-238037

(43) 公開日 平成7年(1995)9月12日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/06	ADS			
31/13		9454-4C		
31/135		9454-4C		
31/17		9454-4C		
31/20		9454-4C		

審査請求 有 請求項の数41 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-245351

(22) 出願日 平成6年(1994)10月11日

(31) 優先権主張番号 9 3 1 2 1 7 8

(32) 優先日 1993年10月13日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 592163240

ロレアル

フランス国, 75008・パリ, リュ・ロイアル, 14

(72) 発明者 デュラントン・アルベル

フランス国, 75018・パリ, リュ・ジャック・カブル, 7

(72) 発明者 ド・ラシャリエル・オリビエ

フランス国, 75015・パリ, リュ・エドモン・ロジエ, 6

(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外1名)

(54) 【発明の名称】 体毛及び／又は毛髪の成長の調節処理方法及びそれに使用する組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はリボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を、局所経路及び／又は全身経路を介して生物体に投与することを特徴とする体毛及び／又は毛髪の成長を調節又は改変する処理方法及びその実施に使用し得る組成物。

【効果】 選択される前記物質に応じて、(リボキシゲナーゼの阻害剤及び／又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤を使用することにより) 人又は動物の体毛及び／又は毛髪の成長を促進させること及び／又は脱け落ちを抑制することが可能であるし、あるいはこれとは逆に(リボキシゲナーゼの刺激剤及び／又はシクロオキシゲナーゼの促進剤を使用することにより) 体毛及び／又は毛髪の成長を鈍化させるか又は抑制することが可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はリボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を、局所経路及び／又は全身浸透経路を介して生物体に投与することを特徴とする体毛及び／又は毛髪の成長を調節又は改変する処理方法。

【請求項2】 リボキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を使用することを特徴とする、体毛及び／又は毛髪の成長促進及び／又は脱け落ち抑制のための請求項1記載の方法。

【請求項3】 リボキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種と、シクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種とを使用する請求項2記載の方法。

【請求項4】 リボキシゲナーゼの阻害剤であって且つシクロオキシゲナーゼの刺激剤である物質の少なくとも1種を使用する請求項3記載の方法。

【請求項5】 リボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種及び／又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種を使用することを特徴とする、体毛及び／又は毛髪の成長の遅延及び／又は抑制のための請求項1記載の方法。

【請求項6】 リボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種と、シクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種とを使用する請求項5記載の方法。

【請求項7】 リボキシゲナーゼの刺激剤であって且つシクロオキシゲナーゼの阻害剤である物質の少なくとも1種を使用する請求項6記載の方法。

【請求項8】 リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤及び刺激剤を局所経路を介して投与する前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】 リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の少なくとも1種及び／又はリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質前駆体の少なくとも1種を、追加成分として局所経路及び／又は全身経路を介して生物体に供給する前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

*【請求項10】 リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤又は刺激剤の投与段階に対して前記の基質又は基質前駆体の供給を同時に、別々に又は長期にわたって行う請求項9記載の方法。

【請求項11】 前記供給を経口経路及び／又は局所経路によって行う請求項9又は10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】 前記供給を局所経路によって行う請求項11記載の方法。

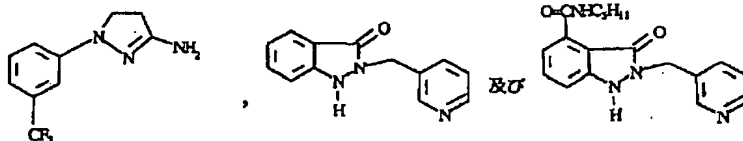
10 【請求項13】 一方の成分としての前記のリボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤又は刺激剤と、他方の成分としての前記のリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質又は基質前駆体との両方を含有する局所用の組成物を使用する請求項12記載の方法。

【請求項14】 使用するリボキシゲナーゼ阻害剤が、酸化還元阻害剤、非酸化還元阻害剤、酸化還元阻害剤前駆体、抗酸化剤、鉄キレート化剤、イミダゾール含有化合物、フェノチアジン類、ベンゾピラン誘導体、阻害性エイコサノイド、カルシウムの流れを妨害する化合物特にフェノチアジン類及びジフェニルブチルアミン類、ベラバミル、フスコシド、クルクミン、クロロゲン酸、コーヒー酸、5,8,11,14-エイコサテトラエン酸(ETEА)、ヒドロキシフェニルレチンアミド、ロナパレン(lonapalene)、エスクリン、ジエチルカルバマジン、フェナントリン、バイカレン、プロキシクロミル、チオエーテル類特にジアリルスルフィド及びジ-(1-プロベニル)スルフィドの中から選択されるものである前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

20 【請求項15】 前記の酸化還元阻害剤がカテコールブタン誘導体類の中から選択されるものである請求項14記載の方法。

【請求項16】 前記のカテコールブタン誘導体がノルジヒドログアイアレチン酸(NDGA)及びマソプロコールの中から選択されるものである請求項15記載の方法。

【請求項17】 前記の酸化還元阻害剤がフェニドン、ロナパレン(lonapalene)、インダゾリノン類、ナファザトロム、ベンゾフラノール、アルキルヒドロキシルアミン並びに次式：



で表わされる化合物の中から選択されるものである請求項14記載の方法。

【請求項18】 前記の非酸化還元阻害剤がヒドロキシチアゾール類、メトキシアルキルチアゾール類、ベンゾピラン類及びこれらの誘導体、ボスウェリン酸及びそのアセチル誘導体、並びにシクロアルキル基で置換された

キノリンメトキシフェニル酢酸の中から選択されるものである請求項14記載の方法。

【請求項19】 前記抗酸化剤がフェノール類、没食子酸プロピルエステル；フラボノイド類及び／又はかかるフラボノイド類を含有する天然化合物、特にフラボノール、ジヒドロケルセチン、ルテオリン、ガランギン及

びオロボール、カルコン誘導体例えば4,2',4'-トリヒドロキシカルコン；オルト・アミノフェノール類、N-ヒドロキシ尿素、ベンゾフラノール類、エブセレン(ebselen)、並びに還元性セレン酵素の活性を高め得る化合物の中から選択されるものである請求項14記載の方法。

【請求項20】 前記の鉄キレート化剤が、ヒドロキサム酸及びその誘導体、N-ヒドロキシ尿素、2-ベンジル-1-ナフトール、カテコール類、ヒドロキシルアミン類、カルノゾール(carnosol)、ナフトール、スルファサラジン(sulphasalazine)、ジリュートン(zileuton)、5-ヒドロキシアンスラニル酸及び4-(ω -アリールアルキル)フェニルアルカン酸の中から選択されるものである請求項14記載の方法。

【請求項21】 前記のイミダゾール含有化合物がケトコナゾール及びイトラコナゾールの中から選択されるものである請求項14記載の方法。

【請求項22】 前記の阻害性エイコサノイドが、オクタデカテトラエン酸、エイコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサヘキサエン酸及びドコサヘキサエン酸並びにこれらのエステル、並びに場合によってはエステル体であり得る種々の別のエイコサノイド例えばPG_E₁（プロスタグランジンE₁）、PGA₁（プロスタグランジンA₁）、ビプロストール(viprostol)、15-モノヒドロキシエイコサテトラエン酸、15-モノヒドロキシエイコサトリエン酸及び15-モノヒドロキシエイコサペンタエン酸並びにロイコトリエンB₁、C₁及びD₁の中から選択されるものである請求項14記載の方法。

【請求項23】 使用される前記のシクロオキシゲナーゼが非ステロイド系抗炎症剤の中から選択されるものである前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】 前記の非ステロイド系抗炎症剤がアリーールカルボン酸誘導体、ピラゾール含有誘導体、オキシカム(oxicam)誘導体及びニコチン酸誘導体の中から選択されるものである請求項23記載の方法。

【請求項25】 使用される前記のシクロオキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニストが、アラキドン酸代謝物、酸化窒素、酸化窒素供与性化合物、スタノゾロール(stanozolol)、グルタチオン供与性化合物、神経ペプチド特にバソアクティブ・インスティナル・ポリペプチド(V.I.P.)、カルシウムイオノホア、アントシアノシド、パイオフラボノイド、FGA及び血小板活性化因子(PAF)の中から選択されるものである前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】 使用される前記のリボキシゲナーゼの刺激剤がサイトカニン類例えば繊維芽細胞増殖因子(FGFb)、トランスフォーミング成長因子(TGF β)及び上皮増殖因子(EGF)の中から選択されるものである前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】 リボキシゲナーゼの阻害剤及びシクロオキシゲナーゼの刺激剤として作用する物質として6-ク

ロロ-2,3-ジヒドロキシ-1,4-ナフトキノン(CNQO)を使用する前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】 使用される前記のリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質がポリ不飽和脂肪酸、特に炭素原子を20個含有するポリ不飽和脂肪酸類の中から選択されるものである請求項9～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】 前記ポリ不飽和脂肪酸がアラキドン酸、ジホモ- γ -リノレン酸及びエイコサペンタエン酸の中から単一物として又は混合物として選択されるものである請求項28記載の方法。

【請求項30】 使用される前記のリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質前駆体が必須脂肪酸及び細胞膜リン脂質の中から選択されるものである請求項9～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】 前記の必須脂肪酸がリノール酸、 α -リノレン酸及び γ -リノレン酸の中から単一物として又は混合物として選択されるものである請求項30記載の方法。

【請求項32】 前記リン脂質がホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルイノシトール及びホスファチジルグリセロールの中から単一物として又は混合物として選択されるものである請求項30記載の方法。

【請求項33】 リボキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種をシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種と組合わせて含有してなるか、又はこれとは逆にシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種をリボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種と組合わせて含有してなることを特徴とする、体毛及び/又は毛髪の成長調節組成物。

【請求項34】 リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の少なくとも1種及び/又はリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質前駆体の少なくとも1種を、リボキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び/又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種と組合わせて含有してなるかあるいはこれとは逆にシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び/又はリボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種と組合わせて含有してなることを特徴とする、体毛及び/又は毛髪の成長調節組成物。

【請求項35】 局所施用に適した形態で包装されている請求項33及び34のいずれかに記載の組成物。

【請求項36】 前記のリボキシゲナーゼ酵素及びシクロオキシゲナーゼ酵素の阻害剤、刺激剤、基質及び基質前駆体が請求項14～32に記載のものである請求項33～35のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項37】 幾つかの区室を有する装置又は“キット”であって、第1の区室にはリボキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種を含有してなるか又はこれとは逆に

シクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種を含有してなり、且つ第2の区室にはシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を含有してなる又はこれとは逆にリポキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を含有してなることを特徴とする装置又は“キット”。

【請求項38】 前記の第1の区室と第2の区室に入っている化合物が局所施用に適した形態で包装されている請求項37記載の“キット”。

【請求項39】 幾つかの区室を有する装置又は“キット”であって、第1の区室にはリポキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を含有するか、あるいはこれとは逆にシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はリポキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を含有してなり、且つ第2の区室にはリポキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の少なくとも1種及び／又はリポキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質前駆体を含有してなることを特徴とする装置又は“キット”。

【請求項40】 前記第1の区室に入っている化合物は局所施用に適した形態で包装されているものであり、且つ前記第2の区室に入っている化合物は経口経路又は全身経路を介して投与するのに適した形態で包装されているものである請求項39記載の“キット”。

【請求項41】 前記のリポキシゲナーゼ酵素及びシクロオキシゲナーゼ酵素の阻害剤、刺激剤、基質及び基質前駆体が請求項14～32に記載のものである請求項39及び40のいずれかに記載の“キット”。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、体毛及び／又は毛髪の成長を調節又は改変する処理方法に関する。さらに詳しくは、本発明は随意に且つ実施に使用する製品の性質に本質的に応じて、人又は号物の体毛及び／又は毛髪の成長を促進すること及び／又は脱け落ちを抑えることを可能にするか、あるいはこれとは逆にこの毛の成長を低下させるか又は抑制することを可能にする処理方法に関する。また、本発明は前記方法を実施するための種々の型の組成物、すなわち体毛及び／又は毛髪の成長調節組成物並びにその特定の使用に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】ある種のポリ不飽和脂肪酸特に20個の炭素原子を有するポリ不飽和脂肪酸、例えばアラキドン酸、ジホモ- γ -リノレン酸あるいはエイコサペンタエン酸が、生体内で生細胞特に上皮細胞に含まれているある種の特異酵素の作用のもとで生物体(organisme) すなわち人及び動物に有用なエイコサノイド(eicosanoides)型のある種の別化合物に転化し得ることは知られている。

【0003】すなわち、シクロオキシゲナーゼとして知

られている酵素が前記の種々の脂肪酸からプロスタグランジン型及びトロンボキサン型のエイコサノイドを生成すること、及びリポキシゲナーゼとして知られている酵素がそれ自体ロイコトリエン型のエイコサノイド及び20個の炭素原子を有する別のヒドロキシル化された非環式の酸の生成をもたらすことが知られている。

【0004】前記のポリ不飽和脂肪酸(すなわち基質)は、それが最初に反応する酵素の性質に応じて、数種の代謝物すなわち例えばプロスタグランジン類及びロイコトリエン類の生成を生じ得る。

【0005】シクロオキシゲナーゼ酵素及びリポキシゲナーゼ酵素の特異作用のもとで代謝されることが知られているポリ不飽和脂肪酸特に C_{20} 酸(反応出発物質)は、一般的にある種の食物、特に動物起源又は植物起源のある種の天然油を介して生物体に供給される。この場合、この供給(apport)はそのままの形態(例えばアラキドン酸の場合には卵白にそのまま存在する)で行われるか又は前駆化合物(“必須脂肪酸”としても知られている化合物であり、該必須脂肪酸それ自体は一般的に C_{18} ～ C_{22} 不飽和脂肪酸、例えばリノール酸、 α -リノレン酸及び γ -リノレン酸である)の形態で間接的に行われるかいずれかで行われるものと思われる。これらは、ヒトの代謝を介して、ここでは必ずしも詳しく述べる必要のない複雑な代謝に従って、シクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼに適した基質(すなわち代謝可能である)に転化される

【0006】

【課題を解決するための手段、作用及び効果】しかしながら、さらに研究することにより、本発明者らは今般、前述した酵素転化及びそれによって生成する種々の反応生成物が人又は動物の体毛及び／又は毛髪の成長の機構に対して大きな影響を及ぼすこと、及び皮膚細胞中の2つの経路すなわちシクロオキシゲナーゼ経路又はリポキシゲナーゼ経路のうち的一方又は他方を(以下に述べる方法に従って)促進させる(privilegier) ことにより意外にも人又は動物の体毛及び／又は毛髪の成長を実質的に調節又は改変することが可能であることを知見した。

【0007】さらに詳しくは、シクロオキシゲナーゼ経路を促進させることによって、その場合には人又は動物の体毛及び／又は毛髪の成長を促進させること及び／又はこの体毛及び／又は毛髪の脱け落ちを防止することが可能であること、並びにこれとは逆にリポキシゲナーゼ経路を促進させることによってこの体毛及び／又は毛髪の成長を遅らせること及び／又は抑制することが可能であることを知見した。

【0008】さらにまた、実用上の観点から、以下に述べるいくつかの方法で所定の酵素経路を促進させることが可能であることが知見された。これらの態様全ては、同じ基本原理すなわち生物体特に皮膚細胞にシクロオキシゲナーゼ酵素又はリポキシゲナーゼ酵素の作用を阻害

するか又はこれとは逆に該酵素の作用を刺激するかいずれかのための物質を供給することに基づいていることを知見した。前記の物質の選択が所望の技術的效果に応じてなされることは明らかである。

【0009】従って、人又は動物の体毛及び／又は毛髪の成長を促進させること及び／又は脱け落ちを防止することを所望する場合（又はこれとは逆に、この体毛及び／又は毛髪の成長を遅らせること及び／又は抑制することを所望する場合）には、前記のようにシクロオキシゲナーゼ経路を促進させること（又はこれとは逆にリボキシゲナーゼ経路を促進させること）が適当であるということとを考慮に入れて、下記の方法のうちの少なくとも1つ、すなわち、リボキシゲナーゼの阻害剤（又はこれとは逆に、シクロオキシゲナーゼの阻害剤）の1種又はそれ以上を使用する方法、又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニスト（あるいはこれとは逆にリボキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニスト）の1種又はそれ以上を使用する方法、あるいはリボキシゲナーゼの阻害剤（又はこれとは逆に、シクロオキシゲナーゼの阻害剤）の1種又はそれ以上を、シクロオキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニスト（あるいはこれとは逆に、リボキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニスト）の1種又はそれ以上と組合せて使用する方法、あるいはリボキシゲナーゼの阻害剤（あるいはこれと反対に、シクロオキシゲナーゼの阻害剤）の性質と、シクロオキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニスト（あるいはこれとは逆にリボキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニスト）の性質とを一緒にもつ物質の1種又はそれ以上を使用する方法のうちの少なくとも1つを随意に採用することが可能である。

【0010】要するに、所定の酵素経路を直接に刺激することにより及び／又は“逆の(contraire)”経路を阻害することにより、該酵素経路を促進させることが可能である。

【0011】さらにまた、人又は動物の体毛及び／又は毛髪の成長を促進させる方法と、これとは逆に該成長を抑える方法との両方において、前記の2つの酵素経路の阻害剤と、刺激剤又はアゴニストとの使用を、リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼにより直接に代謝可能である基質の少なくとも1種及び／又は該基質の前駆体の少なくとも1種の使用と組合せた場合に、特に顕著な結果（相乗効果）が得られることを知見した。本発明はこれらの知見の全てに基づくものである。

【0012】本明細書において使用する下記用語は下記の意味を表わすものである、すなわち、

— リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼに適した“基質”とは、リボキシゲナーゼ酵素及びシクロオキシゲナーゼ酵素によって生体内でそれ自体直接に代謝され得る物質を意味し、

— リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質“前駆体”とは、生物体によって生体内でリボキシゲナ

ーゼ及びシクロオキシゲナーゼに適した基質に代謝され得る物質及び生組織中でポリ不飽和脂肪酸の生成を誘発する物質を意味し（これはガスクロマトグラフィーによるか又は別の標準法、例えばPelickらの著作：“Analysis of lipids and lipoproteins” (Perkins American OilChemist Society editions, Champaign Illinois U. S.A.) 第23頁に記載の方法により達成し得る)、

— リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの“阻害剤”とは、生体内でこれらの酵素の一方又は他方の酵素活性の全部を抑制するか又は阻害することを可能にする物質を意味し、

— リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの“刺激剤”又は“アゴニスト”とは、生体内でこれらの酵素の一方又は他方の酵素活性を増大させることを可能にする物質を意味し（以下の記載においては“アゴニスト”は“刺激剤”という一般用語に包含させる）、

— “局所経路”とは、体例え皮膚、毛髪その他の表面（外面）部分に製品(produit)を直接に施用することによる製品の投与方法を意味し、且つ

— “全身経路”とは、局所経路以外の経路、例えば経口経路又は非経口経路による製品の投与方法を意味する。

【0013】従って、本発明の第1の要旨によれば、リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤のうちの少なくとも1種及び／又はリボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニストの少なくとも1種を、局所経路及び／又は全身浸透経路を介して生物体に投与することを特徴とする体毛及び／又は毛髪の成長を調節又は改変する処理方法が提供される。

【0014】前記方法が特に人又は動物の体毛及び／又は毛髪の成長を促進させること及び／又は脱け落ちを抑えることを意図する場合には、リボキシゲナーゼの阻害剤及び／又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤であり得る物質の少なくとも1種が使用される。

【0015】また、前記方法が特に体毛及び／又は毛髪の成長を遅らせること及び／又は抑制することを意図する場合には、リボキシゲナーゼの刺激剤及び／又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤であり得る物質の少なくとも1種が使用される。

【0016】本発明の方法の特に好ましい態様によれば、前記阻害剤又は刺激剤と一緒に、リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の少なくとも1種又は該基質の前駆体が追加成分として生物体に供給される。その場合に、該基質又は該前駆体の供給は、局所及び／又は全身経路を介して、リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤又は刺激剤の投与段階に対して、同時に、別々に又は長期にわたって(etalee dans le temps)行われる。

【0017】また、本発明の別の要旨によれば、前記の方法を実施するための幾つかの区室を有する装置又は

“キット”が提供され、特にキットは第1の区室にはリポキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤の1種又はそれ以上、あるいはリポキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の1種又はそれ以上を含有し、且つ第2の区室にはリポキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の1種又はそれ以上及び/又は該基質の前駆体の1種又はそれ以上を含有してなることを特徴とする。本明細書では、前記の第1の区室及び第2の区室に収容される組成物は、体毛及び/又は毛髪の成長を調節することを意図する処理において同時に又は別々に使用するあるいは長期にわたって使用する組み合わせ混合物としてみなす。

【0018】さらにまた、本発明のさらに別の要旨によれば、前記の種々の態様において採用される本発明の方法の実施に適しているそれ自体新規な組成物又は組合せ(associations)が提供される。

【0019】しかしながら、本発明の要旨、主題及び利点は以下の記載及び本発明を例証する種々の具体例により明らかになるであろう。

【0020】先ず第一に、本発明の範囲内で使用し得る種々の製品又は化合物及び組成物(阻害剤/刺激剤/基質/前駆体)について詳しく述べる。

【0021】リポキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼに対する所定の阻害剤又は刺激剤(又はアゴニスト)は、当業者によって慣用的に、特に常用の生化学的試験法、一般的にクロマトグラフィー分析法に基づいた生化学的試験により決定し得る。すなわち、これらの添加剤は例えば下記の方法によって又は別の標準法によって調査し得る。すなわち、

— リポキシゲナーゼ5、12及び15に対する添加剤：本明細書ではC₁₄アラキドン酸又はC₁₄リノール酸の存在下でインキュベートされた生物学的材料(ヒトの多形核白血球又は毛)を使用する方法を挙げ得る；生成したヒドロキシ酸は抽出され、薄層クロマトグラフィー又はHPLCクロマトグラフィーにより分離される〔Vanderhoeck *

* J.Y.とBailey J.Mの論文、J. Biol. Chem., 259, 6752-6761(1984)；Huang M.らの論文、Cancer Res., 51, 813-819(1991)；Baer A.NとGreen F.A.の論文、J. Lipids Res., 34, 1505-1514(1993)；Ziboh V.A.らの論文、J. Invest. Dermatol., 83, 248-251(1984)〕。

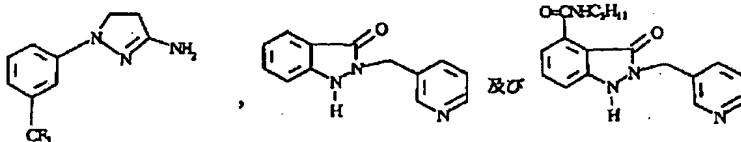
【0022】— リポキシゲナーゼ5に対する添加剤：本明細書ではAharony D.とStein R.L.の論文、J. Biol. Chem., 261, 11512-11517(1986)及びMcMillan R.M.らの論文、Biochim. Biophys. Acta, 1005, 170-176(1989)に記載の吸光分光分析法を挙げ得る；

— シクロオキシゲナーゼに対する添加剤：本明細書ではC₁₄アラキドン酸の存在下でインキュベートされた生物学的材料(表皮)の使用に基づいた方法を挙げ得る；生成したヒドロキシ酸は抽出され、HPLCクロマトグラフィーにより分離される〔Huang M.らの論文、Cancer Res., 51, 813-819(1991)〕か又は放射免疫検定法〔Lysz T. W.とNeedleman P.J.の論文、Neurochim., 38, 1111-1117(1982)〕により同定される。また、Salvemini らの論文、“Nitric Oxide Activates Cyclo-oxygenase Enzyme s”, Proc. Natl. Sci. USA, 90, 7240-7244(August 1993)に記載の試験法を挙げ得る。

【0023】特に、リポキシゲナーゼの阻害剤は、酸化還元阻害剤、非酸化還元阻害剤、酸化還元阻害剤前駆体、抗酸化剤、鉄キレート化剤、イミダゾール含有化合物、フェノチアジン類及びベンゾピラン誘導体並びにある種のエイコサノイドの中から選択し得る。

【0024】前記の酸化還元阻害剤はカテコールブタン誘導体類(米国特許第5,008,294号、同第4,708,964号及び同第4,880,637号明細書)、例えばノルジヒドログアイアレチン酸(NDGA)又はその鏡像異性体例えばマソプロコール(masoprocol)の中から選択し得る。

【0025】また、前記の酸化還元阻害剤はフェニドン、ロナパレン(lonapalene)、インダゾリノン類、ナファザトロム(naphazatrom)、ベンゾフラノール、アルキルヒドロキシルアミン並びに次式：



で表わされる化合物の中から選択し得る。

【0026】前記の非酸化還元阻害剤はヒドロキシチアゾール類、メトキシアルキルチアゾール類、ベンゾピラン類及びこれらの誘導体、メトキシテトラヒドロピラン、ボスウェリン酸及びそのアセチル誘導体、並びにシクロアルキル基で置換されたキノリンメトキシフェニル酢酸の中から選択し得る。

【0027】前記の抗酸化剤は、フェノール類、没食子酸プロピルエステル、フラボノイド類及びかかるフラボ

ノイド類を含有する天然化合物(Ginkgo Biloba)の中から選択し得る。

【0028】本発明で使用し得るフラボノイド類の中から、ヒドロキシル化フラボン誘導体、例えばフラボノール、ジヒドロケルセチン、ルテオリン、ガラングイン及びオロボール(orobol)を挙げ得る。また、カテコール誘導体例えば4,2',4'-トリヒドロキシカルコン、オルト-アミノフェノール類、N-ヒドロキシ尿素、ベンゾフラノール類及びエブセレン(ebselen)、並びに還元性セレノ

酵素の活性を高め得る化合物を挙げ得る。

【0029】前記の鉄キレート化剤はヒドロキサム酸及びその誘導体、N-ヒドロキシ尿素、2-ベンジル-1-ナフトール、カテコール類、ヒドロキシルアミン類、カルノゾール(carnosol)、ナフトール、スルファサラジン(sulphasalazine)、ジリュートン(zileuton)、5-ヒドロキシアンスラニル酸並びに 4-(ω -アリールアルキル)フェニルアルカン酸の中から選択し得る。

【0030】前記のイミダゾール含有化合物はケトコナゾール及びイトラコナゾールの中から選択し得る。

【0031】前記のリボキシゲナーゼの阻害性エイコサノイド(eicosanoides inhibitors)の中から、オクタデカテトラエン酸、エイコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサヘキサエン酸及びドコサヘキサエン酸並びにこれらのエステル、並びに別種の種々のエイコサノイド(これらは場合によってはエステル体であってもよい)例えば PGE_2 (プロスタグランジン E_2)、 PGA_2 (プロスタグランジン A_2)、ビプロストール(viprostol)、15-モノヒドロキシエイコサテトラエン酸、15-モノヒドロキシエイコサトリエン酸及び15-モノヒドロキシエイコサペンタエン酸並びにロイコトリエン B_5 、 C_5 及び D_5 を挙げ得る。

【0032】また、挙げ得るリボキシゲナーゼを阻害し得る別の化合物は、カルシウムの流れを妨害する化合物、特にフェノチアジン類及びジフェニルブチルアミン類、ベラパミル(verapamil)、フスコシド、クルクミン、クロロゲン酸、コーヒー酸、5,8,11,14-エイコサテトラエン酸(ETE A)、ヒドロキシフェニルレチンアミド、ロナパレン(lonapalene)、エスクリン、ジエチルカルバマジン、フェナントロリン、バイカレン、プロキシクロミル(proxicromil)、チオエーテル類特にジアリルスルフィド及びジ-(1-ブロベニル)スルフィドである。

【0033】リボキシゲナーゼの刺激剤それ自体は、特にサイトカニン類例えば繊維芽細胞増殖因子(FGF β)、トランスフォーミング成長因子(TGF β)及び上皮増殖因子(EGF)の中から選択し得る。

【0034】シクロオキシゲナーゼの阻害剤は、特に非ステロイド系抗炎症剤例えばアリールカルボン酸誘導体、ピラゾール含有誘導体、オキシカム(oxicam)誘導体及びニコチン酸誘導体の中から選択し得る。

【0035】シクロオキシゲナーゼの刺激剤又はアゴニストは、特にアラキドン酸代謝物、酸化窒素、酸化窒素供与性化合物、スタノゾロール(stanozolol)、グルタチオン供与性化合物、神経ペプチド特にバソアクティブ・インスティナル・ポリペプチド(V.I.P.)、カルシウムイオノホア、アントシアノシド、バイオフラボノイド、FGA及び血小板活性化因子(PAF)の中から選択し得る。

【0036】リボキシゲナーゼの阻害剤として使用し得るかつシクロオキシゲナーゼの刺激剤として使用し得る物質の中から、特に6-クロロ-2,3-ジヒドロキシ-1,4-ナ

フトキノン(CNDQ)を挙げ得る。

【0037】また、適当なリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質については、ポリ不飽和脂肪酸特に炭素原子を20個含有するポリ不飽和脂肪酸、例えばアラキドン酸、ジホモ- γ -リノレン酸及びエイコサペンタエン酸を挙げ得る。

【0038】かかる基質の前駆体としては、特にいわゆる必須ポリ不飽和脂肪酸例えばリノール酸、 α -リノレン酸及び γ -リノレン酸、並びに細胞膜リン脂質例えばホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルイノシトール及びホスファチジルグリセロールを挙げ得る。

【0039】特に前記の基質又は基質前駆体はある種の天然化合物から、特にある種の食物、動物起源、植物起源又は微生物起源の食物〔植物油抽出物例えばツクミソウ(Oenothera biennis)油、ルリジサの油、クロフサスグリの種子の油、マツヨイグサの油、魚油抽出物及び昆虫の組織の油の抽出物〕から得てもよい。

【0040】本発明によれば、所望の基質及び/又は所望の基質の前駆体を含有するかかる天然化合物を直接使用することが可能であることは明らかである。また、工業的合成によって得られた製品を使用することも可能である。

【0041】一般的に、本発明の範囲内において、複数の阻害剤の混合物、複数の刺激剤の混合物、複数の基質の混合物及び複数の前駆体の混合物並びにこれら複数の混合物の混合物を、もちろんこれら複数の混合物の混合物が所望の効果と矛盾していないということを条件として、完全に使用可能であることが明らかであることが認められるであろう。

【0042】本発明の方法をさらに詳しく説明する。前記のように、この方法は、リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び/又はリボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を、局所経路及び/又は全身浸透経路を介して生物体に投与することから本質的になるものであり、前記投与は好ましくは前記に定義した基質の少なくとも1種又は基質前駆体の少なくとも1種と組合わせて〔同時に、別々に又は時間全体にわたって(spread out over time)〕行われる。

【0043】前記の酵素の阻害剤及び刺激剤は局所経路を介して投与するのが好ましい。前記の基質又はその前駆体はそれ自体、全身経路(この場合には経口経路が好ましい)によるか、又はさらに好ましくは局所経路によるかいずれかで投与し得る。

【0044】本発明の方法の特に好ましい態様によれば、一方の酵素の阻害剤及び/又は刺激剤を、他方の基質及び/又はその前駆体と共に含有する局所用途の組成物が皮膚及び/又は頭皮に施用される。

【0045】一般的に、前記製品全ては皮膚及び/又は

頭皮を対象とした投与又は施用形式に適した形態（ローション、シャンプー、錠剤、シラップその他）で慣用的に包装し得ることが認められるであろう。

【0046】本発明の範囲内に入る組成物又は“キット”は、さらに詳しくは下記のもの：すなわち

－ リボキシゲナーゼ阻害剤の少なくとも1種と、シクロオキシゲナーゼ刺激剤の少なくとも1種とを含有してなる組成物(A)、

－ シクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種と、リボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種とを含有してなる組成物(B)、

－ リボキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を、リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の少なくとも1種及び／又はかかる基質の前駆体の少なくとも1種とを組合わせて含有してなる組成物(C)、

－ シクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はリボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を、リボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の少なくとも1種及び／又はかかる基質の先駆体の少なくとも1種とを組合わせて含有してなる組成物(D)、

－ 第1の区室にはリボキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種を収容し且つ第2の区室にはシクロオキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を収容してなる“キット”(E)、

－ 第1の区室にはシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種を収容し且つ第2の区室にはリボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を収容してなる“キット”(F)、

－ 第1の区室にはリボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種及び／又はシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種を収容するか、これとは逆にシクロオキシゲナーゼの阻害剤の少なくとも1種及び／又はリボキシゲナーゼの刺激剤の少なくとも1種を収容し、第2の区室にリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質の少なくとも1種及び／又はかかる基質の先駆体の少なくとも1種を収容してなる“キット”(G)である。

【0047】前記のように、前記組成物(A)、(B)、(C)及び(D)の各々並びに前記キット(E)、(F)及び(G)の区室に入る成分の各々は、慣用的に皮膚及び／又は頭皮を対象とした投与又は施用の種々の形式に適した形態（ローション、シャンプー、錠剤、シラップその他）で包装し得る。従って、前記組成物(A)～(D)及び前記キット(E)～(F)は局所施用に適した形態で包装されるのが好ましく、また前記キット(G)の範囲内で、第1の区室の成分は局所施用に適した形態で包装されるのが好ましく、これに対して第2の区室の成分は経口経路によって投与するのに適した形態で包装される。

【0048】一般に、本発明によれば実際に、所望されるか又は使用に都合のよい複数の物質（阻害剤、刺激

剤、基質又は基質前駆体)と同じ数の多数の別々の区室を有するキットを設計することが可能である。

【0049】本発明の組成物又は本発明のキット又は本発明の方法の実施は、種々の慣用及び常用の添加剤、特に局所施用の場合の化粧料（特に毛髪用製品）、例えば遮断剤、増粘剤、浸透剤例えば尿素、有機溶媒例えばエタノール及びイソプロパノール、アルキレングリコール；非イオン系界面活性剤例えばアルキルポリグリセリド、陽イオン系界面活性剤、陰イオン系界面活性剤及び両親媒性界面活性剤の中から選択される界面活性剤；染料、フケ防止剤、香料及び防腐剤の中から選択される添加剤を使用し得る。

【0050】また、本発明の組成物には体毛及び／又は毛髪の成長の分野において活性をもつものとしてそれ自体既知の化合物、例えばアップジョン社から“Minoxidil”という商品名で販売されている2,4-ジアミノ-6-ペリジノビリミジン-3-オキシドを配合し得る。

【0051】顕著な効果を得るためには、本発明の組成物を基質又は基質先駆体と共に又はこれらを使用せずに投与又は施用する頻度は、1日当たり1～2回程度である。これに関しては、本発明の範囲内で使用すべき十分な量の阻害剤及び／又は刺激剤は、一般に極めて少ないものであり得ることが認められた。

【0052】本発明は特に、皮膚及び／又は頭皮、特に多毛症及び脱毛症、特に神経性脱毛症に影響を及ぼす種々の病理の治療分野において有用な用途が認められる。

【0053】

【実施例】本発明を例証する具体例を以下に示す。

実施例1：非リンス化ローション(lotion non rincee)

ノルジヒドログァイアレチン酸(NDGA)	0.1g
リノール酸	0.1g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量

【0054】実施例2：非リンス化ローション

NDGA	2 g
リノール酸	5 g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量

【0055】実施例3：リンス化ローション(lotion rincee)

NDGA	5 g
リノール酸	5 g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量

【0056】実施例4：リンス化ローション

NDGA	8 g
リノール酸	15 g

(9)

特開平7-238037

15

プロピレングリコール	22.8g
無水エタノール	全量を100gにする量
【0057】実施例5：シャンプー	
NDGA	1 g
リノール酸	1 g
界面活性剤 APG 300	15 g MA (=30)
精製水	全量を100gにする量
【0058】実施例6：非リンス化ローション	
Ginkgo biloba ⁽¹⁾	2 g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量
(1):フラボノイド含量の多い天然抽出物	
【0059】実施例7：非リンス化ローション	
ケトコナゾール	0.5g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量
【0060】実施例8：非リンス化ローション	
ジアリルスルフィド	11.4g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量
【0061】実施例9：非リンス化ローション	
Ginkgo biloba	5 g
リノール酸	5 g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量
【0062】実施例10：非リンス化ローション	
ケトコナゾール	0.5g
リノール酸	5 g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g
精製水	全量を100gにする量
【0063】実施例11：非リンス化ローション	
ジアリルスルフィド	11.4g
リノール酸	5 g
プロピレングリコール	22.8g
95° エタノール	55.1g

16

* 精製水		全量を100gにする量
【0064】実施例12：非リンス化ローション		
Ginkgo biloba	5 g	
ルリジサ油 ⁽²⁾	10 g	
プロピレングリコール	22.8g	
95° エタノール	55.1g	
精製水		全量を100gにする量
(2): 18:2n-6ポリ不飽和脂肪酸と 18:3n-6ポリ不飽和脂肪酸とを含有する天然抽出物		
10 【0065】実施例13：非リンス化ローション		
6-クロロ-2,3-ジヒドロキシ-		
1,4-ナフトキノン(CDNQ)	2 g	
リノール酸	5 g	
プロピレングリコール	22.8g	
95° エタノール	55.1g	
精製水		全量を100gにする量
【0066】実施例14：非リンス化ローション		
CDNQ	2 g	
ルリジサ油	10 g	
20 プロピレングリコール	22.8g	
95° エタノール	55.1g	
精製水		全量を100gにする量
【0067】実施例15：非リンス化ローション		
インドメタシン	0.25g	
プロピレングリコール	22.8 g	
95° エタノール	55.1 g	
精製水		全量を100gにする量
【0068】実施例16：非リンス化ローション		
インドメタシン	0.25g	
30 ドコサヘキサエン酸	2 g	
プロピレングリコール	22.8 g	
95° エタノール	55.1 g	
精製水		全量を100gにする量
【0069】前記の組成物1~14は全て体毛及び毛髪の成長について良好な結果を示した。特に、これらはリボキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼの基質又は基質前駆体を含有する。実施例15及び16それ自体は体毛及び毛髪の成長を遅らせることにおいて良好な結果を示した。		
* 40		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/34
31/415
31/425
31/44
31/54

A E D

(10)

特開平7-238037

31/557
45/00

A D A